

Requested Patent: DE19654483

Title:

Abstracted Patent: DE19654483

Publication Date: 1998-01-02

Inventor(s):

DIEFENBACH BEATE DR (DE); WIESNER MATTHIAS DR (DE); FITTSCHEN CLAUS DR (DE); GOODMAN SIMON DR (DE); MAERZ JOACHIM DR (DE); RADDATZ PETER DR (DE); SOHEILA ANZAHLI DR (DE)

Applicant(s): MERCK PATENT GMBH (DE)

Application Number: DE19961054483 19961227

Priority Number(s): DE19961054483 19961227; DE19961025929 19960628

IPC Classification:

C07C311/20 ; C07C311/14 ; C07C311/13 ; C07C303/36 ; A61K31/195 ;  
A61K31/18 ; A61K31/21

Equivalents:

CA2259224 , CZ9804249 , EP0907637 , NO986090 , PL330915 ,  
WO9800395

ABSTRACT:

Compounds of formula (I) wherein X, Y, Z, R, R, R and R have the meaning stated in claim 1, with the proviso that at least one element chosen from the group X, Y, Z must be CH<sub>2</sub>, as well as their physiologically harmless salts, can be used as integrin inhibitors, particularly for prophylaxis and treatment of circulatory diseases, in case of thrombosis, heart infarct, coronary heart diseases, arteriosclerosis, osteoporosis, in pathological processes which are maintained or propagated by angiogenesis, and in tumor therapy.



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 54 483 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**C07 C 311/20**  
C 07 C 311/14  
C 07 C 311/13  
C 07 C 303/36  
A 61 K 31/195  
A 61 K 31/18  
A 61 K 31/21

②1 Aktenzeichen: 196 54 483.1  
②2 Anmeldetag: 27. 12. 96  
④3 Offenlegungstag: 2. 1. 98

DE 196 54 483 A 1

⑥6 Innere Priorität:

196 25 929.0 28.06.96

⑦1 Anmelder:

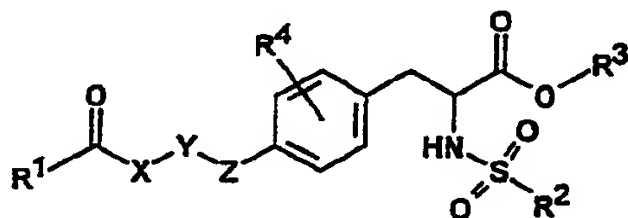
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:

Sohella, Anzahli, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE; Diefenbach, Beate, Dr., 64289 Darmstadt, DE; Fittschen, Claus, Dr., 64407 Fränkisch-Crumbach, DE; Goodman, Simon, Dr., 64287 Darmstadt, DE; März, Joachim, Dr., 64521 Groß-Gerau, DE; Raddatz, Peter, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE; Wiesner, Matthias, Dr., 55128 Mainz, DE

⑤4 Phenylalanin-Derivate

⑤7 Verbindungen der Formel I



worin

X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

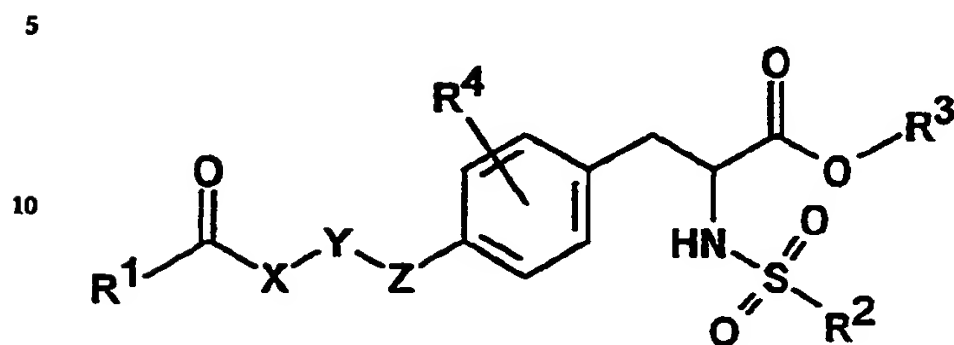
die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z CH<sub>2</sub> sein muß,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Osteoporose, bei pathologischen Vorgängen, die die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.

DE 196 54 483 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



20 worin

X fehlt, Alkylen, Arylen, Cycloalkylen mit 4–8 C-Atomen oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Oxo und/oder R<sup>4</sup> substituiertes Heterocycloalkylen mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

Y, Z jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen, O, S, NH, C(=O), CONH, NHCO, C(=S), SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>,

25 CA=CA' oder –C=C–,

R<sup>1</sup> H<sub>2</sub>N–C(=NH) oder H<sub>2</sub>N–(C=NH)–NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder R<sup>5</sup> substituiert sein können, NH–CH<sub>2</sub>–R<sup>6</sup>, NH–R<sup>6</sup>, NH–C(=NH)–NH–R<sup>6</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>2</sup> A, Ar oder Aralkylen,

25 R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H, Hal, OA, NHA, NAA', –NH–Acyl, –O–Acyl, CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar oder SO<sub>3</sub>H,

R<sup>5</sup> Alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit 1–18 C-Atomen, worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können, Ar–CO– oder Ar-Alkylen–CO–,

30 A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>4</sup> substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl mit 1–15 C-Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder R<sup>4</sup> substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

35 R<sup>6</sup> einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, Acyl, OH, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, =NH oder =O substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z CH<sub>2</sub> sein muß,

40 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Ähnliche Verbindungen sind z. B. aus EP 0478 363, EP 0478 328, WO 94/12181 und WO 95/32710 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle 45 pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α<sub>v</sub>-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> und α<sub>v</sub>β<sub>5</sub>. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>. Diese Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al in J. Biol. Chem. 265, 11008–11013 und 12267–12271 (1990) 50 beschrieben wird.

Die Inhibierung der Vitronectin-Bindung an Rezeptoren wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell bewiesen. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle I und II zusammengefaßt.

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell Biol. 5 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in 55 Bezug auf den Vitronectinrezeptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569–71(1994) beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79 115764 (1994) beschrieben.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, der analog der 65 Methode von F. Mitjans et al, J. Cell Science 108, 2825–2838 (1995) durchgeführt wird.

P.C. Brooks et al beschreiben in J. Clin. Invest 96 1815–1822 (1995) α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>-Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumorinduzierter angiogener Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere

zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt: Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIb/IIIa-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchentromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Inhibierung der Fibrinogen-Bindung an den entsprechenden Rezeptoren blockieren, wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell bewiesen. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927 — 929, 1962) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung Campher-10-yl hat, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

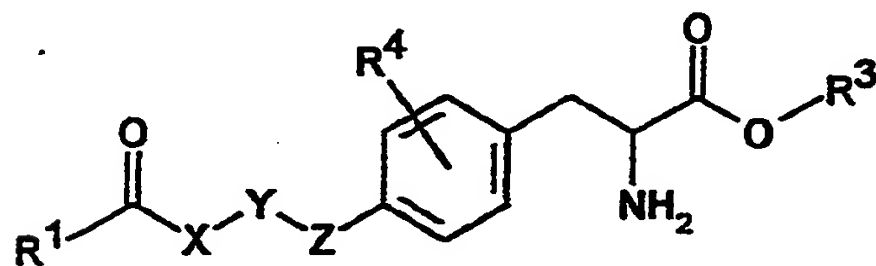
Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851 — 2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

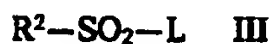
a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



worin

R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte

OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

c) daß man einen Ester der Formel I verseift,

oder

d) daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt,

und/oder

e) daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen stehen für:

Ac Acetyl

BOC tert.-Butoxycarbonyl

CBZ oder Z Benzyloxycarbonyl

DCCI Dicyclohexylcarbodiimid

DMF Dimethylformamid

EDCI N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid

Et Ethyl

Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

HOBt 1-Hydroxybenzotriazol

Me Methyl

Mtr 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl

HONSu N-Hydroxysuccinimid

OBn Benzylester

OBu tert.-Butylester

Oct Octanoyl

OMe Methylester

OEt Ethylester

POA Phenoxyacetyl

TBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

TFA Trifluoressigsäure

Trt Trityl (Triphenylmethyl).

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A und A', gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder 3-Menthyl. Cycloalkyl bedeutet insbesondere den Rest eines bicyclischen Terpens, ganz besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, ferner auch Hexylen, Heptylen, Ocytylen, Nonylen oder Decylen. Aralkylen bedeutet vorzugsweise Alkylenphenyl und ist z. B. vorzugsweise Benzyl oder Phenethyl.

Cycloalkylen bedeutet bevorzugt Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2- oder 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen, ferner 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen.

Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, Heptadecanoyl oder Octadecanoyl.

Acyl bedeutet bevorzugt z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Trifluoracetyl oder Benzoyl.

Bevorzugte Substituenten für Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl und Cycloalkanoyl sind z. B. Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar und/oder SO<sub>3</sub>H, insbesondere z. B. F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.

Bevorzugte Substituenten für Ar und Arylen sind z. B. A und/oder Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar und/oder SO<sub>3</sub>H, insbesondere z. B. F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.

In den Resten Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl und Cycloalkanoyl können jeweils eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein.

Ar-CO ist Aroyl und bedeutet vorzugsweise Benzoyl oder Naphthoyl.

Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise — wie angegeben — monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl,

o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, in- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, in- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tritert.-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3, 5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, Benzothiadiazol-5-yl oder Benzoxadiazol-5-yl

Weiter bedeutet Ar vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thio pyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-6 oder 7-Benzofuryl 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1,2,3,4,5,6 oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl

Arylen hat die gleichen Bedeutungen wie für Ar angegeben, mit der Maßgabe, daß eine weitere Bindung vom aromatischen System zum nächsten Bindungsnachbar geknüpft ist.

Heterocycloalkylen bedeutet vorzugsweise 1,2-, 2,3- oder 1,3-Pyrrolidinyl, 1,2-, 2,4-, 4,5- oder 1,5-Imidazolidinyl, 1,2-, 2,3-, oder 1,3-Pyrazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Oxazolidinyl, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4-Isloxazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Thiazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Isouthiazolidinyl, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4-Piperidinyl, 1,4- oder 1,2-Piperazinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Tetrahydro-triazol-1,2- oder 1,4-yl, 1,2,4-Tetrahydro-triazol-1,2- oder 3,5-yl, 1,2- oder 2,5-Tetrahydro-tetrazolyl, 1,2,3-Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4- oder -4,5-yl, 1,3,4-Tetrahydro-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 2,3- oder 3,4-Morpholyl, 2,3-, 3,4- oder 2,4-Thiomorpholyl

R<sup>6</sup> ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-6 oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

R<sup>6</sup> kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2-; oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluy, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxo"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia)  
R<sup>1</sup> H<sub>2</sub>N—C(=NH),  
X Alkyl mit 1—6 C-Atomen,  
Y O,  
R<sup>2</sup> A,

- $R^3, R^4$  H bedeuten;
- in Ib)  
 $R^1$   $H_2N-(C=NH)-NH$ ,  
 5 X Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Y O,  
 $R^2$  A,  
 $R^3, R^4$  H bedeuten;
- 10 in Ic)  
 X Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Y fehlt,  
 $R^3, R^4$  H und  
 $R^2$  Aryl bedeuten;
- 15 in Id)  
 $R^1$   $H_2N-(C=NH)-NH$ ,  
 X Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Y CONH,  
 20  $R^3, R^4$  H und  
 $R^2$  A bedeuten;
- in Ie)  
 X Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 25 Y O oder CO–NH,  
 Z fehlt,  
 $R^2$  Campher-10-yl,  
 $R^3$  H oder A und  
 $R^4$  H bedeuten;
- 30 in If)  
 $R^1$   $H_2N-C(=NH)$  oder  $H_2N-(C=NH)-NH$ ,  
 X fehlt,  
 Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 35 Z O,  
 $R^2$  A,  
 $R^3, R^4$  H bedeuten;
- in Ig)  
 40  $R^1$   $H_2N-C(=NH)$  oder  $H_2N-(C=NH)-NH$ ,  
 X fehlt,  
 Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Z O,  
 $R^2$  Campher-10-yl,  
 45  $R^3, R^4$  H bedeuten;
- in Ih)  
 $R^1$   $NH-CH_2-R^6, NH-R^6$  oder  $R^6$ ,  
 X fehlt,  
 50 Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Z O,  
 $R^2$  Campher-10-yl,  
 $R^3, R^4$  H bedeuten;
- 55 in Ii)  
 $R^1$   $H_2N-C(=NH)$  oder  $H_2N-(C=NH)-NH$ , wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen  
 Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder  $R^5$  substituiert sein  
 können,  $NH-CH_2-R^6, NH-R^6$  oder  $R^6$ ,  
 X fehlt,  
 60 Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen,  
 Z O,  
 $R^2$  Campher-10-yl,  
 $R^3$  H oder A,  
 $R^4$  H  
 65  $R^5$  Acetyl oder Benzyloxycarbonyl und  
 $R^6$  einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder  
 ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, Acyl, OH, =NH oder =O substituiert sein kann, bedeuten.



Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere — gleiche oder verschiedene — geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1—20, insbesondere 1—8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aryl wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe gelingt — je nach der benutzten Schutzgruppe — z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 300 (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15—30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15—30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20—30° und 1—10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20—30°.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1—6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums,



Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  $-30^{\circ}$  und  $140^{\circ}$ , normalerweise zwischen  $-10^{\circ}$  und  $90^{\circ}$ , insbesondere zwischen etwa  $0^{\circ}$  und etwa  $70^{\circ}$ .

- 5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme);  
10 Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- Weiterhin ist es möglich, einen Ester der Formel zu verseifen. Zweckmäßig erfolgt dies durch Solvolyse oder  
15 Hydrogenolyse, wie oben angegeben, z. B. mit NaOH oder KOH in Dioxan-Wasser bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $60^{\circ}$  C, vorzugsweise zwischen  $10$  und  $40^{\circ}$  C.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt.

Insbesondere kann man eine Carbonsäure in einen Carbonsäureester umwandeln.

- Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z. B. Hydroxylamin  
20 und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z. B. Pd/C.

- Ferner ist es möglich, eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, indem die Schutzgruppe, wie oben beschrieben, solvolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird oder daß man eine  
25 durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

- Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure,  
30 Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure,  
35 Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

- Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch  
40 unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

- Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich  
50 z. B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z. B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z. B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z. B. im Volumenverhältnis 82 : 15 : 3.

- Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen  
55 Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

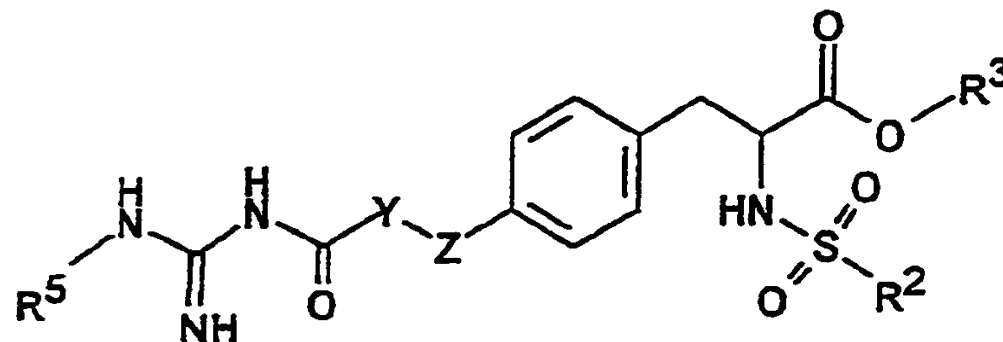
Die Testergebnisse der  $\alpha_v\beta_3$ - und  $\alpha_v\beta_5$ -Inhibierung durch einige 10 repräsentative Verbindungen der Formel I sind in den nachfolgenden Tabellen I und II zusammengefaßt. Für die Vitronectin-Bindungstests sind die  $IC_{50}$ -Werte angegeben, d. h. die Konzentrationen in nMol/Liter, die 50% der Vitronectin-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor inhibieren.

60

65

Tabelle I

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von Smith et al., J. Biol. Chem. 265, 12267-71 (1990) erhalten wurden, sowie die gemessenen FAB-Werte der Substanzen.



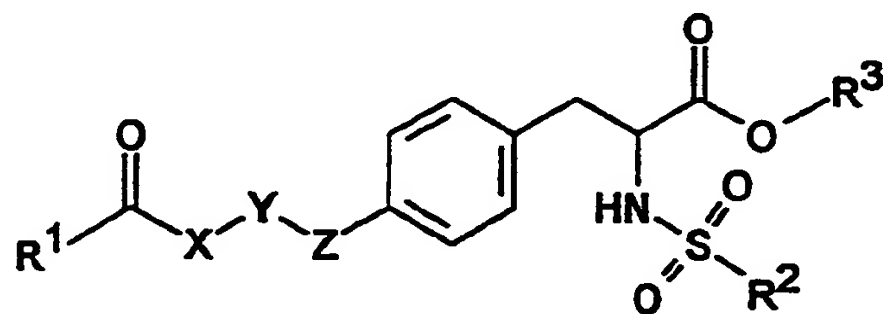
R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> α <sub>IIb</sub> β <sub>3</sub>
(1)	Butyl	H	Propylen	O	471	6,5	55
H	Butyl	H	Propylen	O	429	1,1	2,1
(2)	Butyl	H	Propylen	O	563	92	
(2)	(A)	H	Propylen	O	657	61	136
H	(A)	H	Propylen	O	523	0,13	0,16
H	(A)	Ethyl	Propylen	O	551	16	13
Ethyl	Butyl	H	Propylen	O	457	0,81	
(2)	(A)	H	Butylen	O	671	252	
H	4-Tolyl	H	Butylen	O	477	4,6	
H	Butyl	H	Butylen	O	443	6,2	
H	(A)	H	Butylen	O	537	0,45	

(1) = Acetyl ;      (2) = Benzyloxycarbonyl;

(A) = (S)-Campher-10-yl

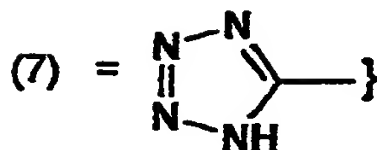
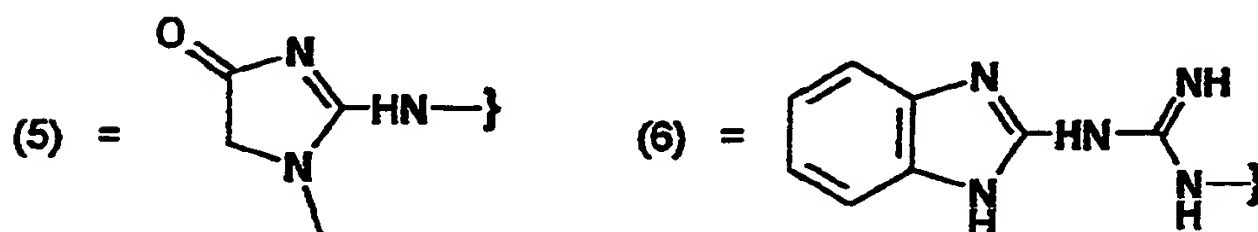
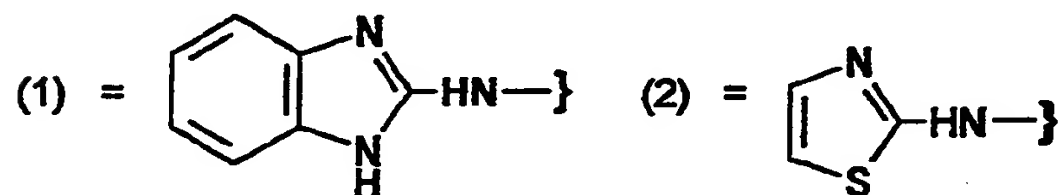
Tabelle II

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von Smith et al., J. Biol. Chem. 265, 12267-71 (1990) erhalten wurden, sowie die gemessenen FAB-Werte der Substanzen.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> (α <sub>v</sub> β <sub>3</sub> )
(1)	(A)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	569	6,9
(1)	(A)	H	-	Propylen	O	597	7,0
(2)	(B)	H	-	Propylen	O	564	82
(3)	(B)	H	-	Propylen	O	547	33
(1)	(B)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	583	25
(4)	(B)	H	-	Propylen	O	547	0,5
(5)	(B)	H	-	Propylen	O	577	970 (α <sub>v</sub> β <sub>5</sub> )

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>
(6)	(B)	H	-	Propylen	O	639	61
(4)	(B)	Ethyl	-	Propylen	O	575	100
(1)	(B)	Ethyl	-	Propylen	O	625	98
(7)	(B)	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CONH	-	549	45
(4)	(B)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	519	55



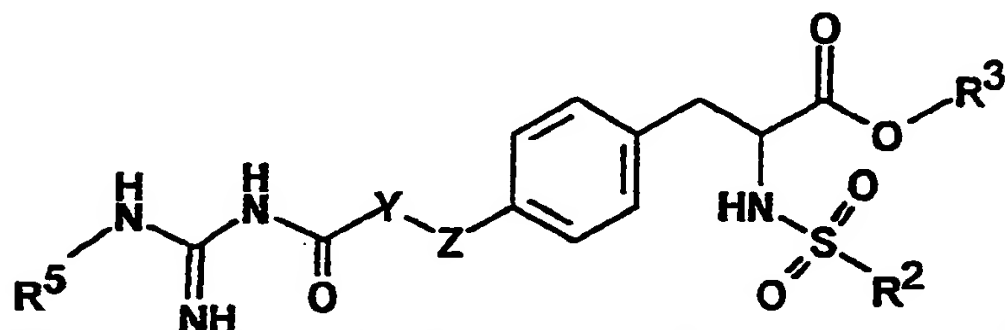
(A) = (S)-Campher-10-yl (B) = (R)-Campher-10-yl

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für die Vitronectin-Rezeptoren α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> und α<sub>v</sub>β<sub>5</sub>.

Die Ergebnisse der GPIIb/IIIa-Inhibierung für einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle III zusammengefaßt. Angegeben sind die IC<sub>50</sub>-Werte, d. h. die Konzentrationen in nMol/Liter, die 50% der Fibrinogen-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor inhibieren.

Tabelle III

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Fibrinogen-Bindung an den isolierten Rezeptor isolieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, sowie die gemessenen FAB-Werte.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> GPIIb/IIIa
(1)	Butyl	H	Propylen	O	471	1860
H	Butyl	H	Propylen	O	429	16
(2)	Butyl	H	Propylen	O	563	5600
(2)	(A)	H	Propylen	O	657	167
H	(A)	H	Propylen	O	523	1,3
H	(A)	Ethyl	Propylen	O	551	78

(1) = Acetyl ;      (2) = Benzyloxycarbonyl;  
(A) = (S)-Campher-10-yl

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für den Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen

können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung Campher-10-yl hat, zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS):

EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>

FAB (Fast Atom Bombardment) (M + H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 1

Eine Lösung aus 25 g Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester, 29 ml 4-Brombuttersäureethylester, 18,7 g Kaliumcarbonat und 1,8 g 18-Krone-6 in 300 ml Toluol wird 12 Stunden bei 85° gewahrt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 25,3 g (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("A") als farblosen Sirup; FAB 486.

Eine Lösung aus 10 g "A" in 70 ml Ethylacetat, 20 ml Methanol, 10 ml Wasser und 2 ml TFA wird mit 1 g Palladium 10% auf Aktivkohle versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 8,8 g (2S)-2-Amino-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, Trifluoracetat ("B"); FAB 352.

Eine Lösung aus 8,8 g "B" in 100 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur mit 5,5 ml Triethylamin und 3,9 ml 1-Butansulfonylchlorid versetzt und 5 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 7,9 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 472.

Analog erhält man durch Umsetzung von "B" mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 566 mit 4-Tolylsulfonylchlorid (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 506.

Eine Lösung aus 7,9 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und 10 ml 2 N Natronlauge in 75 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester als farblosen Sirup; FAB 444.

Analog erhält man durch Spaltung des Ethylesters aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 538 und

aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 478.

Eine Lösung aus 1,3 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 15 ml DMF wird mit 1,1 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, 3,9 ml Ethyldiisopropylamin und 2,8 g Z-Guanidin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,0 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 619.

Analog erhält man aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 713

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxypropyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 653.



## Beispiel 2

Eine Lösung aus 1 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 18 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird mit 250 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,78 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 485.

Analog erhält man aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 579 und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 519.

## Beispiel 3

Eine Lösung aus 0,78 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 20 ml Dichlormethan wird mit 2 ml TFA versetzt und 12 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Gefriertrocknung erhält man 0,87 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat, als weißes amorphes Pulver; FAB 429.

Analog erhält man aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 523 und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 463.

## Beispiel 4

Eine Lösung aus 50 mg (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat, in 5 ml Pyridin wird bei 0° mit 10 µl Acetylchlorid versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,027 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetylguanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 471.

Analog erhält man aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 565 und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 505.

## Beispiel 5

Eine Lösung von 0,05 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 5 ml Dichlormethan wird mit 1 ml TFA versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,045 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 563.

Analog erhält man aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 657 und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 597.

## Beispiel 6

Eine Lösung von 0,1 g (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat in 10 ml Ethanol wird mit 5 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Gefriertrocknung erhält man 0,055 mg (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-ethylester; FAB 551.

Analog erhält man aus (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-ethylester; FAB 457 und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-ethylester; FAB 491.

## Beispiel 7

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-4-ethoxy-butan-dion-1,4 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("C").

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "C" mit 1-Butansulfonylchlorid (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, mit 4-Tolylsulfonylchlorid (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester die nachstehenden Verbindungen (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

## Beispiel 8

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-5-ethoxy-pentan-dion-1,5 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("D").

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "D" mit 1-Butansulfonylchlorid (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, mit 4-Tolylsulfonylchlorid (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyl-

carboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

5 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

10 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

15 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

20 Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

25 Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

30 Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

35 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

die nachstehenden Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

40 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

#### 45 Beispiel 9

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-Amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-3-ethoxy-propan-dion-1,3 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man

50 (2S)-2-Amino-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("E").

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "E"

mit 1-Butansulfonylchlorid (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

55 mit 4-Tolylsulfonylchlorid (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

60 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

65 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

do)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester 5  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat,  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat 10  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nach stehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure 15  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propion-  
säure-tert.-butylester, 20  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propion-  
säure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxami-  
do)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester 25  
die nachstehenden Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propion-  
säure, 25  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propion-  
säure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxami- 30  
do)-phenyl]-propionsäure.

#### Beispiel 10

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester und 35  
5-Bromvaleriansäure-ethylester die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-penty-  
loxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-  
3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester("F").

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "F"

mit 1-Butansulfonylchlorid (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure- 40  
tert.-butylester,

mit 4-Tolylsulfonylchlorid (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-  
tert.-butylester

und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-penty-  
loxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. 45

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. 50

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-  
tert.-butylester, 50  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-  
tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phe- 55  
nyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nach stehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester 60  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-buty-  
lester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 443  
(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 477 65  
und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluor-  
acetat; FAB 537.

Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-acetyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure,  
 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure  
 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-acetyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure.

Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

- 5 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,  
 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester  
 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester  
 10 die nachstehenden Verbindungen  
 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 577  
 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure  
 15 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 671.

#### Beispiel 11

- 20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester mit 5-Brom-2-oxo-valeronitril die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe wird die Verbindung (2S)-2-Amino-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("G") erhalten.

- 25 Durch Umsetzung von "G" mit 1-Butansulfonylchlorid erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("H").

- Eine Lösung von "H" und äquimolaren Mengen an Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumhydrogencarboxylat in Isopropanol/Wasser 6 : 1 wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-amino-5-N-hydroxylimino-4-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("J").

- 30 Eine Lösung von "J" in Essigsäure wird mit Palladium-Katalysator (10% auf Aktivkohle) 2 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-amidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure.

#### Beispiel 12

- 35 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von N-Benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidin mit (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 647

- 40 mit (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 741

- und mit (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 681.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

- 50 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 513

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 607

und (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 547.

- 55 Analog Beispiel 3 erhält man durch Spaltung des tert.-Butylesters mit TFA daraus die Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 457

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 551

- 60 und (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 491.

#### Beispiel 13

- 65 Eine Lösung aus 3,5 g BOC-L-tyrosin-benzylester, 5,5 g Bromessigsäure-tert.-butylester, 2,61 g Kaliumcarbonat und 250 mg 18-Krone-6 in 100 ml Toluol wird 12 Stunden bei 85° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4,35 g (2S)-2-tert.-Butoxycarboxamido-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("K"); FAB 486.



Eine Lösung aus 4,3 g g "K" in 20 ml Dichlormethan und 100 ml 3n HCl in Diethylether wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,8 g (2S)-2-Amino-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("L"); FAB 386.

Eine Lösung aus 2,8 g "L" in 50 ml Dichlormethan wird mit 3,7 g Triethylamin und 3,64 g (R)-Campher-10-sulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stunden nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Toluol:Aceton 10 : 1) erhält man 3,8 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("M"); FAB 600.

2,5 g "M" werden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 1,9 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(carboxymethoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("N"); FAB 544.

Eine Lösung aus 1 g "N", 270 mg 2-Aminoimidazol-sulfat, 770 mg TBTU, 85 mg HOBt und 1,3 g Triethylamin in 30 ml DMF wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(N-(2-imidazolyl)-carbamoylmethoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("O"); FAB 609.

1 g "O" wird in 45 ml Dioxan und 5 ml Wasser gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladium (10% auf Aktivkohle) 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man nach Chromatographie durch präparative HPLC (RP-18; Elutionsgradient Acetonitril / Wasser + 0,3% TFA 1 : 99 nach 99 : 1 in einer Stunde) und anschließender Gefriertrocknung 180 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(N-(2-imidazolyl)-carbamoylmethoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 519.

#### Beispiel 14

Analog der Herstellung von "O" erhält man ausgehend von (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-carboxypropoxy)-phenyl)-propionsäure-tert.-butylester ("P") durch Umsetzung mit 2-Aminobenzimidazol die Verbindung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Esters mit TFA erhält man

(2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 597.

Analog erhält man durch Umsetzung von "P"

mit 2-Aminoimidazol und anschließender Esterspaltung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 547;

mit 5-Aminotetrazol und anschließender Esterspaltung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(5-tetrazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 549;

mit 3-Aminoimidazol und anschließender Esterspaltung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(3-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 547;

mit 2-Aminothiazol und anschließender Esterspaltung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-thiazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 564 und

mit 2-Aminomethyl-benzimidazol und anschließender Esterspaltung (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(benzimidazol-2-ylmethyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 583.

#### Beispiel 15

Eine Lösung von 250 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure und 25 mg Toluol-4-sulfonsäure in 25 ml Ethanol wird 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 170 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-ethylester; FAB 625.

Analog erhält man (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-ethylester; FAB 575.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH



6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### Beispiel D: Salbe

5 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E: Tabletten

10 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### Beispiel F: Dragees

15 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

#### Beispiel G: Kapseln

20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

#### Beispiel H: Ampullen

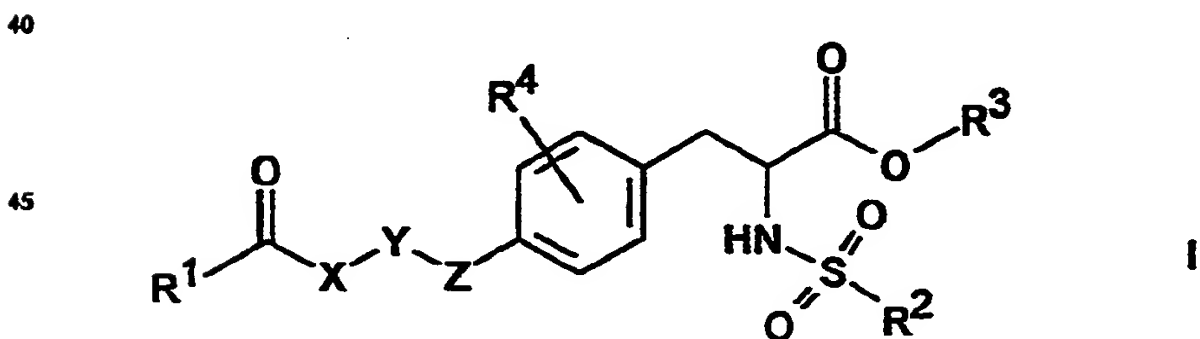
25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

#### Beispiel I: Inhalations-Spray

30 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

#### 35 Patentansprüche

##### 1. Verbindungen der Formel I



50 worin  
 X fehlt, Alkylen, Arylen, Cycloalkylen mit 4—8 C-Atomen oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Oxo und/oder R<sup>4</sup> substituiertes Heterocycloalkylen mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 Y, Z jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen, O, S, NH, C(=O), CONH, NHCO, C(=S), SO<sub>2</sub>NH,  
 55 NHSO<sub>2</sub>, CA=CA' oder —C≡C—,  
 R<sup>1</sup> H<sub>2</sub>N—C(=NH) oder H<sub>2</sub>N—(C=NH)—NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder R<sup>5</sup> substituiert sein können, NH—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>, NH—R<sup>6</sup>, NH—C(=NH)—NH—R<sup>6</sup> oder R<sup>6</sup>,  
 R<sup>2</sup> A, Ar oder Aralkylen,  
 R<sup>3</sup> H oder A,  
 60 R<sup>4</sup> H, Hal, OA, NHA, NAA', —NH-Acyl, —O-Acyl, CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar oder SO<sub>3</sub>H,  
 R<sup>5</sup> Alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit 1—18 C-Atomen, worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können, Ar—CO— oder Ar-Alkylen—CO—,  
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>4</sup>  
 65 substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl mit 1—15 C-Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder R<sup>4</sup> substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

R<sup>6</sup> einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, —CO—A, OH, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, =NH oder =O substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z CH<sub>2</sub> sein muß, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

a) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

b) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

c) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-N-ethylguanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

d) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonylguanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

e) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

f) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäureethylester;

g) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure;

h) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure;

i) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure;

j) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(3-(1 H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-propoxy)-phenyl]-propionsäure;

k) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(3-(1 H-benzimidazol-2-ylcarbamoyl)-propoxy)-phenyl]-propionsäure;

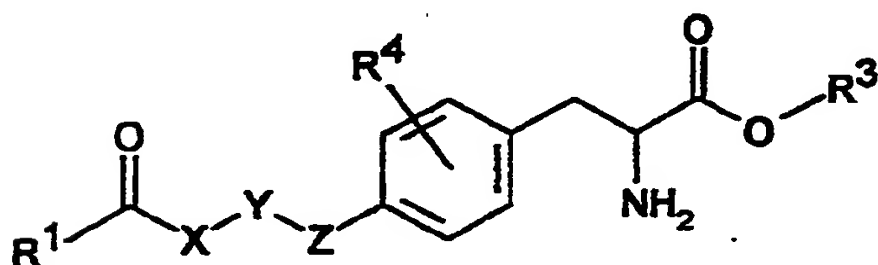
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

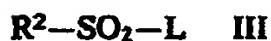
a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



worin

R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

c) daß man einen Ester der Formel I verseift,

oder

d) daß man einen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>3</sup> umwandelt,

und/oder

e) daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als α<sub>v</sub>-Integrin-

inhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze, worin  $R^2$  die Bedeutung Campher-10-yl hat, als  $\alpha_v$ -Integrin-Inhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als  $\alpha_v$ -Integrin-Inhibitor.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65